

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-225158

⑤ Int. Cl.⁴C 07 C 125/067
A 61 K 31/27

識別記号

A A B
A A K

庁内整理番号

6785-4H

④ 公開 昭和61年(1986)10月6日

※審査請求 未請求 発明の数 6 (全13頁)

⑬ 発明の名称 フェニルカルバメート類

⑭ 特 願 昭61-48183

⑮ 出 願 昭61(1986)3月4日

優先権主張 ⑯ 1985年3月5日 ⑰ イスラエル(I L) ⑱ 74497

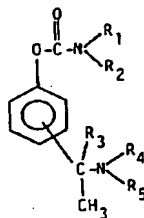
⑲ 発 明 者 マルタ・ウエインスト イスラエル国イエルサレム、ヘルゾグ・ストリート9番
ツク・ロジン⑲ 出 願 人 イツサム・リサーチ・ イスラエル国イエルサレム、ヤボチンスキ・ストリート46
デベロップメント・カ
ンパニー・オブ・ザ・
ヘブライ・ユニバーシ
ティ・オブ・イエルサ
レム⑳ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

フェニルカルバメート類

2. 特許請求の範囲

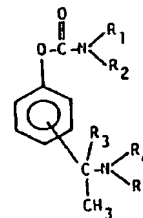
(1) 中枢神経系における抗コリンエステラーゼ活
性をもたらす薬剤として用いられる、一般式(1)

(1)

[式中、

R₁は、水素、低級アルキル、シクロヘキシル、
アリルまたはベンジルであり、R₂は、水素、メチル、エチルまたはプロピル
であるか、またはR₁およびR₂は、一緒になって、これらが結合
する窒素と共にモルホリノまたはピペリジノ基を
形成し、R₃は、水素または低級アルキルであり、R₄およびR₅は、同一または異なって、それぞ
れ低級アルキルであり、ジアルキルアミノアルキ
ル基はメタ、オルトまたはパラ位に位置する]
で示される化合物またはその薬理学的に許容され
る塩。

(2) 一般式(1')



(1')

[式中、

R₁は、水素、低級アルキル、シクロヘキシル、
アリルまたはベンジルであり、R₂は、水素、メチル、エチルまたはプロピル
であるか、または、R₁およびR₂は、一緒になって、これらが結合
する窒素と共にモルホリノまたはピペリジノ基を

形成し、

R_3 は、水素または低級アルキルであり、

R_4 および R_5 は、同一または異なって、それぞれ低級アルキルであり、ジアルキルアミノアルキルはメタ、オルトまたはパラ位に位置する]

で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩(ただし、 R_4 および R_5 が両方共メチルであり、メタ位にジアルキルアミノ基を有する化合物の場合、 R_4 がメチルで R_5 が水素のとき、 R_3 は水素でもメチルでもなく、また R_2 および R_3 がメチルのとき、 R_1 は水素ではないものとし、また、 R_4 および R_5 が両方共メチルであり、オルトまたはパラ位にジアルキルアミノ基を有する化合物の場合、 R_4 および R_5 が両方共水素のとき R_3 はメチルではないものとする)。

(3)ジアルキルアミノアルキル基がメタ位に位置し、 R_4 および R_5 が両方共メチルである、特許請求の範囲第2項記載の化合物。

(4)N-プロピル-3[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメートである、特許請求の

-3-

範囲第2項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(10)N-メチル,N-プロピル-3[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメートである、特許請求の範囲第2項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(11)N-メチル,N-エチル-3[1-(ジメチルアミノ)イソプロピル]フェニルカルバメートである、特許請求の範囲第2項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(12)薬剤として用いる、特許請求の範囲第2~11項のいずれか1項記載の化合物。

(13)老人性痴呆症およびアルツハイマー病の処置に用いる、特許請求の範囲第1~11項のいずれか1項記載の化合物。

(14)ハンティングトン舞蹈病、晩期ジスキネジア、運動過剰症、躁病、急性錯乱疾患、グウン症候群およびフリートライヒ運動失調の処置に用いられる、特許請求の範囲第1~11項のいずれか1項記載の化合物。

範囲第2項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(5)N-エチル,N-メチル-3[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメートである、特許請求の範囲第2項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(6)N,N-ジエチル-3[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメートである、特許請求の範囲第2項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(7)N-シクロヘキシル-3[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメートである、特許請求の範囲第2項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(8)N-アリル-3[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメートである、特許請求の範囲第2項記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(9)N-ブチル-3[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメートである、特許請求の

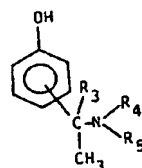
-4-

(15)特許請求の範囲第1項記載の化合物を医薬用担体または希釈剤と共に含有する、中枢神経系における抗コリンエステラーゼ活性の生成に適した医薬組成物。

(16)特許請求の範囲第1項記載の化合物を医薬用担体または希釈剤と共に含有する、経口または非経口投与後中枢神経系における抗コリンエステラーゼ活性の生成に適した医薬組成物。

(17)特許請求の範囲第2~11項のいずれか1項記載の化合物を医薬用担体または希釈剤と共に含有する医薬組成物。

(18)式(II)



(II)

(式中、 R_3 、 R_4 および R_5 は特許請求の範囲第2項記載の意味)

で示される化合物をアミド化し、このようにして

得られた式(1)の化合物の遊離形または薬理学的に許容される塩形を回収する工程を含む、特許請求の範囲第2項記載の化合物の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

この発明は、医薬組成物として有用な新規フェニルカルバメート類に関する。さらにこの発明は抗コリンエステラーゼ活性を有する医薬組成物に関する。

[先行技術および発明の経緯]

アセチルコリンは体のあらゆる部分に見出される主たる神経伝達物質である。神経損傷、変質等の結果として、または薬剤や毒物を誘因として、その活性が減少すると、組織機能に著しい変化が起こる。アセチルコリン自体は、特定のコリンエステラーゼ酵素によりその活性部位および血漿中で急速に加水分解されるため、半減期は非常に短い。アセチルコリンエステラーゼを阻害する薬剤は、アセチルコリンの作用を著しく増加かつ延長することにより、コリン作動性伝達を高める。臨

-7-

床的には3種のこの薬剤すなわち天然産生アルカロイドであるフィゾスチグミンおよび2種の合成類似体であるネオスチグミンおよびピリドスチグミンが使用される。最後の2種の薬剤は、生理学的pH値で非常にイオン化し易いため胃腸管からごく僅かしか吸収されず、中枢神経系にほとんど浸透しない。フィゾスチグミンは、経口投与後吸収され、容易に脳に到達するが、治療としては欠点が多い。これは化学的に不安定であるため、酸化防止剤を用いた溶液中で製造し、光線から保護しなければならない。これは比較的短い半減期(20~40分)を有するため、頻りに投与する必要がある。この点は、薬剤を長期投与する場合特に重要である。これは治療比が低く、実験動物における多くの研究で3~5の値が報告されており、また治療領域が小さい、すなわち副作用が伴わずに投与できる用量範囲が狭い。フィゾスチグミンは胃腸管から吸収されるが、不規則で予測不可であることが報告されており、したがって通常、薬剤を腸管外投与するのが好ましい。こ

この発明は、抗コリンエステラーゼ活性を有する医薬組成物に関する。さらにこの発明は抗コリンエステラーゼ活性を有する医薬組成物に関する。

-8-

床的には3種のこの薬剤すなわち天然産生アルカロイドであるフィゾスチグミンおよび2種の合成類似体であるネオスチグミンおよびピリドスチグミンが使用される。最後の2種の薬剤は、生理学的pH値で非常にイオン化し易いため胃腸管からごく僅かしか吸収されず、中枢神経系にほとんど浸透しない。フィゾスチグミンは、経口投与後吸収され、容易に脳に到達するが、治療としては欠点が多い。これは化学的に不安定であるため、酸化防止剤を用いた溶液中で製造し、光線から保護しなければならない。これは比較的短い半減期(20~40分)を有するため、頻りに投与する必要がある。この点は、薬剤を長期投与する場合特に重要である。これは治療比が低く、実験動物における多くの研究で3~5の値が報告されており、また治療領域が小さい、すなわち副作用が伴わずに投与できる用量範囲が狭い。フィゾスチグミンは胃腸管から吸収されるが、不規則で予測不可であることが報告されており、したがって通常、薬剤を腸管外投与するのが好ましい。こ

この発明は、抗コリンエステラーゼ活性を有する医薬組成物に関する。さらにこの発明は抗コリンエステラーゼ活性を有する医薬組成物に関する。

この発明は、抗コリンエステラーゼ活性を有する医薬組成物に関する。さらにこの発明は抗コリンエステラーゼ活性を有する医薬組成物に関する。

この発明は、抗コリンエステラーゼ活性を有する医薬組成物に関する。さらにこの発明は抗コリンエステラーゼ活性を有する医薬組成物に関する。

この発明は、抗コリンエステラーゼ活性を有する医薬組成物に関する。さらにこの発明は抗コリンエステラーゼ活性を有する医薬組成物に関する。

床的には3種のこの薬剤すなわち天然産生アルカロイドであるフィゾスチグミンおよび2種の合成類似体であるネオスチグミンおよびピリドスチグミンが使用される。最後の2種の薬剤は、生理学的pH値で非常にイオン化し易いため胃腸管からごく僅かしか吸収されず、中枢神経系にほとんど浸透しない。フィゾスチグミンは、経口投与後吸収され、容易に脳に到達するが、治療としては欠点が多い。これは化学的に不安定であるため、酸化防止剤を用いた溶液中で製造し、光線から保護しなければならない。これは比較的短い半減期(20~40分)を有するため、頻りに投与する必要がある。この点は、薬剤を長期投与する場合特に重要である。これは治療比が低く、実験動物における多くの研究で3~5の値が報告されており、また治療領域が小さい、すなわち副作用が伴わずに投与できる用量範囲が狭い。フィゾスチグミンは胃腸管から吸収されるが、不規則で予測不可であることが報告されており、したがって通常、薬剤を腸管外投与するのが好ましい。こ

-9-

-10-

これらの領域の幾つかにおけるコリン作動性ニューロンの変質は、失語症、失行症、失認症およびアルツハイマー病に起こる短期記憶喪失と関連すると思われる。また、同型の痴呆症が、40歳まで生存し、類似のコリン作動欠損を示すダウン症候群患者に見出される。また、ハンチントン舞蹈病患者の尾状核および果核にもコリン作動性伝達の喪失が存在する。フィゾスチグミン注入はこの状態においても有効であった。また、中枢作用性抗コリンエステラーゼによる処置はフリートライヒ運動失調にも有効であることがわかる。

酵素コリンエステラーゼの強力な阻害薬は主として2群に分類される。第1群のモデルとしては主として天然アルカロイド類フィゾスチグミン(カルバメート)およびコリンエステラーゼ阻害薬、およびd-ツボクラリン、アセチルコリン拮抗薬がある。第2群は、フルオロリン酸ジイソプロピル、バラクソン等のような様々な有機燐殺虫剤化合物が含まれる。これら両群の非常に多くの化合物は、本来殺虫剤を目的とするものであった。カ

- 11 -

1) 芳香環に結合する荷電窒素官能基を有するジメチルカルバメート類、例えばエドロホニウム。

2) 荷電窒素を含む芳香族または複素環を有するジメチルカルバメート類、例えばネオスチグミン、ピリドスチグミン。

3) ビス四級構造、例えばデマカリウム(Demacarium)、アンベノニウム(Ambenonium)。これらの薬剤は、モノ四級構造分子と比較するとブチリルコリンエステラーゼよりもアセチルコリンエステラーゼに対する選択性が大きな阻害薬であることが多い。

第四級抗コリンエステラーゼ薬は、細胞膜浸透性が弱いため、医薬用途は限られている。したがって、これらは中枢神経系の外側における作用に用いられ、また胃腸管からあまり確実に吸収されないため通常腸管外投与される。エドロホニウム、ネオスチグミンおよびピリドスチグミンならびにビス第四級類似体は、筋弛緩剤作用の逆転のための麻酔をする際に用いられる。またこれらは重症筋無力症および麻痺性イレウスの処置に用いられ

- 13 -

ルバメート誘導体群において、ほとんど全部の強力な殺虫剤は、荷電した窒素官能基を欠くモノメチルカルバメート類である。これにより、分子が昆虫の表皮および脂肪性神経鞘を急速に貫通することができる。ジメチル誘導体はやや効力が劣るが、特にイエバエおよびアブラムシに対して有毒性がある。モノメチル誘導体は、溶液中で不安定なため生理学的pH値で容易に加水分解しがちである。このことは、哺乳類におけるこれらの生物学的作用を大きく制限し、医薬または治療薬としての適性を劣ったものになっている。

有機燐殺虫剤の化合物は、コリンエステラーゼおよび他のセリン含有酵素の不可逆的阻害を起こし、その高い相対毒性が一緒になって、事実上医薬製剤における用途を阻んでいる。唯一の例外は緑内障処置の点眼薬に用いられる第四級アンモニウム有機燐化合物であるエコチオフェートである。

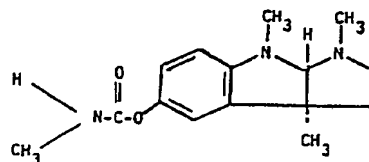
医薬として最近使用されている合成抗コリンエステラーゼ剤はすべて、荷電窒素官能基を有し、大きく3グループに分類され得る。

- 12 -

る。

フィゾスチグミンは、脳のアセチルコリン活性を高めた病状を処置するために臨床的に用いられてきた唯一の強力な抗コリンエステラーゼ薬である。このような病状には、アルツハイマー病、晩期ジスキネジア、ダウン症候群およびハンチントン舞蹈病がある。またフィゾスチグミンは、過量の抗コリン作動薬、抗パーキンソン症剤、ベンゾジアゼピン類およびアヘン鎮痛薬の副作用を打ち消すために用いられる。

フィゾスチグミンは、カラバルマメ(calabar beans)および他の植物のフィゾスチグマ(Dhysosigma)有毒種の種から抽出される天然アルカロイドであり、下式の構造を有する：



- 14 -

[発明の開示]

フィゾスチグミンよりも大きな化学的安定性を示す新規カルバメート誘導体の提供が要望されている。

さらに1回の投与後3時間より多くかつ12時間を越えない期間、脳においてアセチルコリンエステラーゼを阻害する新規化合物の提供が要望されている。

また、経口投与後完全および確実に吸収される新規化合物の提供が要望されている。

また、フィゾスチグミンより比較的毒性の少ない新規化合物の提供が要望されている。これはすなわち、

治癒効果をもたらす用量

50%の動物に対する致死量

で定義される治癒比がフィゾスチグミンの場合より著しく高く、また副作用の発生および激しさが治癒量でフィゾスチグミンの場合より小さいことを意味する。

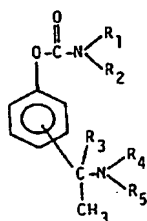
また、中枢神経系におけるコリン作動活性を高

- 15 -

めるために投与され得る化合物の提供が要望されている。

この発明によると、驚くべきことにある種の新規および公知のフェニルカルバメート類もまた全身作用をもたらす投与例えば経口または非経口投与後哺乳類の脳においてアセチルコリンエステラーゼを阻害することがわかった。

すなわちこの発明によると、一般式(1)



(1)

[式中、

R_1 は、水素、低級アルキル、シクロヘキシル、アリルまたはベンジルであり、

R_2 は、水素、メチル、エチルまたはプロピルであるか、または

R_1 および R_2 は、一緒になって、これらが結合

- 17 -

めることが所望される状態を処置するために経口的または非経口的に投与され得る新規化合物の提供が要望されている。このような状態には、アルツハイマー病、ダウン症候群、ハンチントン舞蹈病、フリートライヒ運動失調症がある。

また、手術の最後および麻酔処置において非経口投与して抗コリン作用薬、オビエート(アヘン)、ベンゾチアゼピン類、神経弛緩剤および一般的な麻酔薬を使用後の覚醒状態、呼吸および心臓血管パラメーターを正常に戻すことにより患者の回復室にいる時間を短くし得る化合物の提供が要望されている。

また、鎮痛力を損わずに、麻酔薬に普通伴う副作用(呼吸低下、催眠、便秘および尿閉)を軽減するため、例えば外傷、術後または癌腫症等による激痛に苦しむ患者に対し、麻酔鎮痛薬と一緒に投与され得る化合物の提供が要望されている。

また、抗精神病薬を服用する患者で、進行性晩期ジスキネジアを患っている場合、精神病を進行させずに、晩期ジスキネジアを軽減または除去す

- 16 -

する薬素と共にモルホリノまたはピペリジノ基を形成し、

R_3 は、水素または低級アルキルであり、

R_4 および R_5 は、同一または異なって、それぞれ低級アルキルであり、ジアルキルアミノアルキル基はメタ、オルトまたはパラ位に位置する]

で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩および生理学的に許容される担体からなる、哺乳類の中枢神経系における抗コリンエステラーゼ活性の生成に適した医薬組成物が提供される。(以下、上記化合物をこの発明の化合物という。)

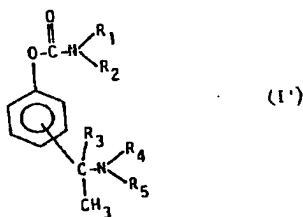
特に好ましくは、哺乳類の中枢神経系における抗コリンエステラーゼ活性を有する医薬組成物のうち、ジアルキルアミノアルキル基がメタ位に位置し、 R_4 および R_5 が両方ともメチルの場合である。

上式で示されるある種の化合物は、文献に既述されている、すなわちn-ジ置換化合物(ただし、 R_1 および R_2 =Hおよび R_3 、 R_4 および R_5 =メチル)は、ミオチン(Miotine)(R)として公知で

- 18 -

あり、殺虫剤および点眼剤として近視薬として認められた。m-ジ置換化合物(ただし、 R_1 および R_2 はメチル、 R_3 はHおよび R_4 、および R_5 はメチルである)は、殺虫剤として報告されている。p-およびo-ジ置換誘導体(ただし、 R_1 および R_2 はHおよび R_3 、 R_4 、 R_5 は CH_3 である)は、肝臓コリンエステラーゼの製造を阻害することが知られている。m-ジ置換化合物(ただし、 R_1 はH、および R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は CH_3 である)もまた肝臓コリンエステラーゼを阻害することが知られている。

残りの化合物は、新規であると信じられており、それ故この発明はまた、一般式(I')



-19-

ルアミノ基を有する化合物の場合、 R_1 および R_2 が両方共水素のとき R_3 はメチルではないものとする)を提供する。

上式で示される好ましい化合物は、N-エチル-3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメート、N-プロピル-3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメート、N-アリル-3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメート、N-エチル、N-メチル-3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメート、N、N-ジエチル-3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメート、N-ブチル-3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメート、N-メチル、N-プロピル-3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメートおよびN-エチル、N-メチル-3-[1-(ジメチルアミノ)イソプロピル]フェニルカルバメートである。

このようにまたこの発明は、これらの化合物の薬理学的に許容される塩、例えば酢酸塩、サリチル酸塩、フマル酸塩、隣酸塩、硫酸塩、マレイン

-21-

[式中、

R_1 は、水素、低級アルキル、シクロヘキシル、アリルまたはベンジルであり、

R_2 は、水素、メチル、エチルまたはプロピルであるか、または、

R_1 および R_2 は、一緒になって、これらが隣接する窒素と共にモルホリノまたはピペリジノ基を形成し、

R_3 は、水素または低級アルキルであり、

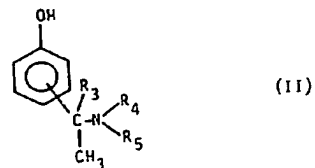
R_4 および R_5 は、同一または異なって、それぞれ低級アルキルであり、ジアルキルアミノアルキルはメタ、オルトまたはパラ位に位置する]

で示される新規フェニルカルバメート誘導体およびその薬理学的に許容される塩(ただし、 R_1 および R_2 が両方共メチルであり、メタ位にジアルキルアミノ基を有する化合物の場合、 R_3 がメチルで R_4 が水素のとき、 R_1 は水素でもメチルでもなく、また R_1 および R_2 がメチルのとき、 R_1 は水素ではないものとし、また、 R_4 および R_5 が両方共メチルであり、オルトまたはパラ位にジアルキ

-20-

酸塩、こはく酸塩、くえん酸塩、酒石酸塩、プロピオン酸塩および酪酸塩を含む。

式(I)の化合物は、式(II)の化合物をアミド化することにより製造され得る。

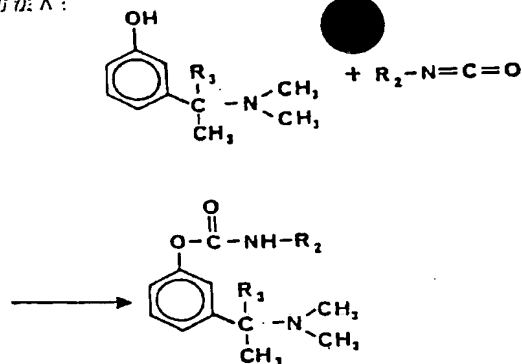


(式中、 R_3 、 R_4 および R_5 は前記の意味)

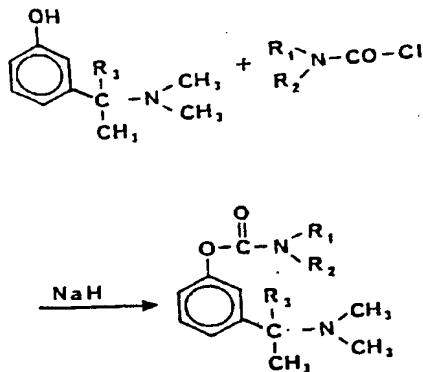
この方法は、常法例えば下記方法AおよびBのように、例えば R_1 が水素である化合物を所望する場合式(II)の化合物を適当なイソシアネートと反応させるか、または適当なカルバモイルハロゲンと反応させることにより実施することができる。

-22-

方法 A:



方法 B:



- 23 -

と反応させる。反応混合物を周囲温度で 15 ~ 24 時間撹拌したままにする。減圧下 (20 mmHg) アセトニトリルを除去し、水 (10 ~ 25 ml) を加える。適量の NaOH (0.1 N) を加えることにより水溶液の pH を 11 に調節し、次にエーテルで抽出 (3 × 25 ml) する。有機相を合わせ、食塩水 (25 ml) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、次いで濾過する。エーテルの濾液を水冷し、HCl (g) を流して飽和すると、多量の沈澱物 (予定のカルバメート) が生成し、これを濾過して回収し、乾燥エーテル (20 ml) で洗浄し、KOH 粒により高度減圧下 (0.1 mmHg) デシケーター中で一定重量になるまで乾燥する。

この発明の化合物の例えば遊離形または塩形は、経口投与用に錠剤、カプセル剤またはエリキシル剤のような組成物中に、または非経口投与用に滅菌溶液もしくは懸濁液中に、1 個またはそれ以上の化合物を調剤することにより使用され得る。式 (1) で示される化合物群の 1 化合物または混合物またはその生理学的に許容される塩 (複数可) を、

方法 A:

α -m-ヒドロキシフェニルエチルジメチルアミンまたは α -m-ヒドロキシフェニルイソプロピルジメチルアミンとベンゼンからなる撹拌した懸濁液 (0.2 ~ 0.3 g/ml) を 2.5 ~ 3 倍モル過剰のイソシアネートで処理する。周囲温度で 15 ~ 24 時間撹拌後反応混合物を回転エバポレーター (20 mmHg) に接続する。得られた残留物を乾燥エーテル (25 ml) に溶解し、溶液を水冷し、純 HCl (g) で飽和する。生成した沈澱 (予定のカルバメート) を濾取し、乾燥エーテル (25 ml) で洗浄し、高度減圧下 (0.1 mmHg) KOH 粒によりデシケーター中一定重量になるまで乾燥する。

方法 B:

α -m-ヒドロキシフェニルエチルジメチルアミンまたは α -m-ヒドロキシフェニルイソプロピルジメチルアミンと乾燥アセトニトリルの溶液 (0.1 ~ 0.5 M) を、200% モル過剰の NaH 分散物 (50 ~ 80%、鉱油中) の存在下 50 ~ 70% モル過剰の対応するカルバモイルクロライド

- 24 -

生理学的に許容される媒体、担体、賦形剤、結合剤、保存剤、安定剤、芳香剤等と混合し、容認された製薬習慣により必要とされる単位用量形態とする。これらの組成物または製剤中の活性物質の量は、適当な用量が得られるような量である。

錠剤、カプセル剤およびそれに類するものに混入し得るアジュバントの例としては次のようなものがある: トラガカントゴム、アカシア、コーンスターチまたはゼラチンのような結合剤、磷酸ジカルシウムのような賦形剤、コーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸等のような崩解剤、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤、しょ糖、乳糖またはサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、冬緑油またはサクランボ油のような芳香剤。用量単位形態がカプセルの場合、前述のような物質に加えて脂肪油のような液状担体を含有し得る。他の様々な物質もコーティングとして存在し得、また他方用量単位の物質形態を修正し得る。例えば錠剤はセラック、砂糖またはその両方により被覆され得る。シロップまたはエリキシルは活性物

質、甘味剤としてのしょ糖、香料としてのメチルおよびプロピルパラベン、着色料およびサクラソボまたはオレンジ香料のような芳香剤を含有し得る。

注射用の滅菌溶液は、注射用水のような媒体に活性物質を溶解または懸濁することによる製薬業界の常法にしたがい製剤され得る。

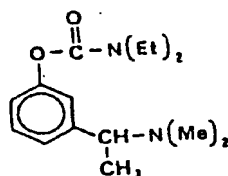
緩衝液、保存剤、酸化防止剤等も必要に応じて混入され得る。

この発明の化合物と共に用いる好ましい酸化防止剤にはメタ重亜硫酸ナトリウムおよびアスコルビン酸がある。

この発明を次の実施例における好ましい具体例と関連づけて記載するが、この発明をこれら特定の実施例に限定するわけではない。逆に、この明細書の特許請求の範囲に記載したこの発明の範囲内に含まれるような変法、修正および均等内容をすべて包含することを意図するものである。すなわち、好ましい具体例を含む後記実施例は、この発明の実用性の説明に役立つものであり、詳細な

- 27 -

カルバメートがmp 137 ~ 138° 白色粉末として640 mg (80%) 得られ、式:



を有する、N,N-ジエチル-3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメートと確認される。

実施例 2

α-m-ヒドロキシフェニルエチルジメチルアミン0.75 g (4.55 ミリモル)をベンゼン(3 ml)に懸濁し、エチルイソシアネート0.898 gを混合物に攪拌しながら加える。室温で12時間攪拌後、溶媒を減圧除去する。

得られた残留物を乾燥エーテルに溶かし、反応混合物中に乾燥HClガスを導入すると、重い沈殿が生じる。生成物を濾取し、エーテルで洗浄し、

- 29 -

記載は、実施例をこの発明のみの好ましい具体例の明確な討議を目的とするものであり、またこの発明の方法の最も有用性があり、容易に理解できる記載ならびにこの発明の原理および概念であると確信できるものを提供するという目的で示されている。

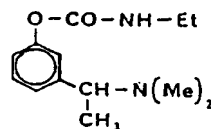
[実施例]

実施例 1

α-m-ヒドロキシフェニルエチルジメチルアミン0.5 g (3.03 ミリモル)を乾燥アセトニトリル15 mlに溶かし、ジエチルカルバミルクロライド0.70 g (5.2 ミリモル)を攪拌しながら混合物に加える。次に分散NaH 150 mg (50%)を加える。反応混合物を25 ~ 30 °Cで一晩攪拌する。減圧下アセトニトリルを除去し、水(10 ml)を加え、pHを11に調節する。MgSO₄で乾燥し、濾過する。HCl(g)を加えると直ちに沈殿が生成し、この生成物を濾取し、乾燥エーテルで洗浄し、高度減圧下KOH粒によりデシケーターで乾燥する。

- 28 -

KOH粒によりデシケーターで乾燥する。カルバメートがmp 177 ~ 179° の白色粉末800 mg (75%)として得られ、式



を有するN-エチル-3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルカルバメートとして確認される。

この発明の化合物は、医薬として有用である。特にこれらは下記インビトロおよびインビボ試験において次のような活性を示す。

値は、標準薬剤フィゾスチグミンと比較した場合に正確である。

(インビトロ実験)

抗コリンエステラーゼ試験

アセチルコリンエステラーゼ溶解製品を、マウス金脳(小脳は除く)から作った。脳をpH 8.0の

- 30 -

燐酸緩衝液(100g/ml)とホモミキサシ、遠心し、上清を捨て、ペレットを上記と等容のpH 8.0緩衝液+1%トリトンと合せ、混合し、遠心し、溶解酵素の大部分を含む上清を後続する抗コリンエステラーゼ活性測定に用いた。

酵素活性(基質アセチルコリンの加水分解速度)は、少なくとも4つの基質濃度および少なくとも3つの各阻害剤濃度を用いて測定した。酵素を阻害剤と共に37℃で2-180分にわたる期間インキュベートし、基質を加え、加水分解速度をエルマン等(1961年)の分光光学法で測定した。

活性のピーク時(15-60分)の酵素活性を50%阻害する各剤のモル濃度(IC₅₀)をこのデータから計算し、後記第1表に示した。一般に化合物は約10⁻⁸~約10⁻⁶モルで顕著な阻害をもたらす。

(インビボ実験)

a) アセチルコリンエステラーゼの評価

インビボにおける各化合物の脳アセチルコリンエステラーゼに対する効果を、マウスに対する皮

下または経口投与後測定した。動物を、投与0.25-8時間後の種々の時刻に殺した。脳を素早く摘出し、アセチルコリンエステラーゼ酵素を抽出し、0.1%トリトンに溶かし、アセチルコリン加水分解能を前述(インビトロ実験)のように測定し、普通の食塩水を注射したマウスから摘出した脳と比較した。一般に化合物はフィソスチグミンの場合の約2-約90%の効力を有する。

b) 急性毒性の評価

マウスに、各化合物少なくとも3用量中の1用量を経口または皮下経路で与えた。各用量に対し最低10匹を割当てた。各用量につき3時間以内に死亡した動物数を測定した。このデータから、LD₅₀(マウス50%致死用量mg/kg)を計算した。

この実験を、動物を硫酸アトロピンで前処理して末梢および中枢の両ムスカリンレセプターをブロックした後くり返した。この実験のデータから、ムスカリンレセプターの過剰賦活およびこのブロック剤に非感受性の呼吸筋麻痺によるカルバメート類の毒性の相対強度を評価できた。

- 31 -

副作用の発生率および程度は、各薬剤用量について、全脳アセチルコリンエステラーゼの有意な阻害(>20%)を起す最低値から記録した。

c) オピエート(アヘン剤)の鎮痛および呼吸低下作用に対する拮抗

種々の用量のカルバメート化合物を、モルヒネと共に家兔に静脈注射した。呼吸速度、動脈血ガス圧およびpHを薬剤投与の前後4-5時間にわたり連続的にモニターした。別系列の実験で、抗コリンエステラーゼ薬剤の効果を、家兔における侵害受容器刺激すなわち挫骨神経の電気刺激適用後のオピエート鎮痛作用に対して評価した。

例えば前述(後記第1~3表でも記載)の式(1')で示される特定例はすべて、R₁およびR₂がそれぞれ水素以外の場合の実施例1並びにR₁およびR₂のうち1個が水素である場合の実施例2と同様にして製造される。これらは(特記しない限り)塩酸塩として得られる。上記特定化合物はメタ位置換を有する。

- 33 -

第 1 表

溶解マウス脳酵素に対するインビトロ活性

化合物 (R ₄ =R ₅ =CH ₃)	R ₁	R ₂	R ₃	IC ₅₀ (M)	ピーク活性 時間(分)
フィソスチグミン (サリチル酸塩)	H	CH ₃	H	1.1×10 ⁻⁸	30
ミオチン HCl	H	CH ₃	H	1.3×10 ⁻⁸	30
RA ₆ HCl	H	C ₂ H ₅	H	4.0×10 ⁻⁷	120
RA ₁₅ HCl	H	C ₃ H ₇ n-プロピル	H	1.1×10 ⁻⁷	120
RA ₁₄ HCl	H	C ₃ H ₅ アリル	H	4.3×10 ⁻⁷	120
RA ₁₃ HCl	H	C ₃ H ₇ イソプロピル	H	1.2×10 ⁻⁵	120
RA ₅ HCl	H	C ₄ H ₉ n-ブチル	H	7.6×10 ⁻⁸	120
RA ₁₂	H	シクロヘキシル	H	9.3×10 ⁻⁸	120
RA ₁₀ HCl	CH ₃	CH ₃	H	2.7×10 ⁻⁸	120
RA ₇ HCl	CH ₃	C ₂ H ₅	H	1.3×10 ⁻⁶	90
RA ₈ HCl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	3.5×10 ⁻⁵	30
RA ₁₁ HCl	モルホリノ		H	> 2×10 ⁻⁵	30
RA ₄ HCl	CH ₃	プロピル	H	1.7×10 ⁻⁶	60

- 34 -

化合物の融点(塩酸の添加)応混合物から沈殿したため遊離塩基形であるRA₁₁以外はすべて塩酸塩基形である)(摂氏): RA₆ 167-170、RA₁₁ 141-143、RA₁₂ 147-152、RA₁₃ 146-148、RA₁₅ 158-162、RA₁₆ 75-77、RA₁₇ 145、RA₁₈ 135-136、RA₁₉ 137-138、RA₂₀ 無定形、RA₂₁ 148-149。化合物RA₂₂は酢酸エチル95部およびエタノール中33重量%ジメチルアミン5部からなる系において、Rf値0.59を有する。

第2表

マウス脳中における化合物の抗コリンエステラーゼ活性のフィゾスチグミンとの比較

化合物	皮下(s.c.)投与後のフィゾスチグミンに対する相対強度	経口投与後のフィゾスチグミンに対する相対強度	s.c.投与3時間後のコリンエステラーゼ阻害%
フィゾスチグミン	100	100	0
ミオチン	100	300	5
RA ₆	11	19	35
RA ₁₅	33	32	37
RA ₁₄	15	22	35
RA ₁₃	2	5	-
RA ₅	36	29	30
RA ₁₂	13	17	37
RA ₁₀	81	92	7
RA ₇	25	57	41
RA ₈	2	5	32
RA ₄	13	29	25

- 35 -

第3表

カルバマゾールのマウス急性毒性

化合物	LD ₅₀ (s.c., マイクログラム/ kg)	アトロピン前処 理で得られた 保護度、%	治癒比 (s.c., LD ₅₀ /ED ₅₀)	LD ₅₀ (経口) LD ₅₀ (s.c.)
フィゾスチグミン	3.0	3.0	3.3	4.1
ミオチン	4.5	2.4	4.9	1.2
RA ₆	96	2.6	11.9	2.1
RA ₁₅	31	4.1	11.1	4.5
RA ₁₄	69	8.0	11.5	4.4
RA ₁₃	65	4.5	1.6	1.1
RA ₅	19	5.8	7.6	5.0
RA ₁₂	42	3.8	5.8	3.6
RA ₁₀	14	5.0	12.7	9.7
RA ₇	46	10.4	12.4	1.2
RA ₈	> 568	-	> 10.0	-
RA ₄	72	4.9	10.0	1.7

・薬剤単独のLD₅₀に対する硫酸アトロピン5mg/kg前処理後のLD₅₀の比率

- 37 -

- 36 -

第1および2表のデータは、アセチルコリンエステラーゼ酵素を阻害するために、RA系の全薬剤はフィゾスチグミンよりやや多量を必要とすることを示す。しかし、第1表と第2表のデータを比較すると、化合物RA₅、RA₆、RA₁₃、RA₁₄、RA₁₅、RA₇およびRA₈は何れも、インビトロデータから予期される値に較べてインビボではフィゾスチグミンに比較した活性が大きなことがわかる。この大きなインビボ活性は、薬剤を経口投与したときに特に顕著である。この相対的に大きなインビボ活性は、

- 化学的安定性が大きなこと、
- 代謝分解または/および排泄が少ないこと、
- 脂質溶解性が大きく、中枢神経系内の酵素に接近し得る薬剤分量を大きくできること、
- 胃腸管吸収作用が大きなこと

によるものと思われる。

治療目的に使用するにあたっては、(ひとの患者に対して)薬剤が1-2mg(フィゾスチグミン)の用量を要するか2-50mg(RA系化合物で必

- 38 -

要と思われる)を要するかは重要である。重要なものは、薬剤の安全性と、治療用量で起り得べき副作用の存在および程度である。一般に用いられる薬剤安全性の尺度は、治療係数すなわち LD_{50}/ED_{50} である。

動物50%を殺す用量

目的とする治療効果を得る用量

である。

このような抗コリンエステラーゼ剤の治療効果は脳のコリン作動性活性の上昇からもたらされるものと考えられている。これは、アセチルコリンエステラーゼの阻害度に関係する。治療比の分母の計算には、アセチルコリンエステラーゼ活性を50%阻害する薬剤用量を用いる。これは、タル等[アナリス・オブ・ニューロロジー(Ann. Neurol.)13巻491頁、1983年]の観察すなわち一群のアルツハイマー病患者で得られた短時間記憶の最大改善は脳脊髄液中アセチルコリンエステラーゼを50%ブロックするフィゾスチグミン用量で得られたとの観察に基づいている。分子

- 39 -

フィゾスチグミンが起す顕著な脳内酵素阻害(>30%)の持続は2時間以下である。化合物 RA_1 、 RA_2 、 RA_3 、 RA_7 、 RA_8 、 RA_{10} 、 RA_{11} 、 RA_{12} はすべて、各 ED_{50} 用量で3時間以上作用し、 RA_9 および RA_{13} は7時間後でもなお顕著な阻害(36%)を示す。これらの薬剤の何れもが ED_{50} 用量で認め得る副作用を示さないものであるから、50-100の大用量の投与でさらに長期の持続が得られる。作用の持続が長期であることは明確な利点であり、特に、例えばアルツハイマー病、晩発性運動障害、ハンチントン舞蹈病、グウン症候群およびフリードリッヒ運動失調のような中枢神経系内コリン作動性伝達欠乏を伴う神経行動症状の患者に慢性投与すべき薬剤については然りである。

経口投与後の薬剤吸収がよい程、この経路の LD_{50} 値が皮下注射のそれに接近する。第3表は、 RA_9 、 RA_{10} 、 RA_{11} 、 RA_{12} および RA_{13} の腸管吸収がフィゾスチグミンよりよいことを示している。 RA_9 の経口投与 ED_{50} 値は皮下注射と同じであり、

は、皮下注射で4時に動物の50%を殺すことが判明した用量である。

化合物 RA_1 、 RA_2 、 RA_3 、 RA_7 、 RA_8 、 RA_{10} 、 RA_{11} および RA_{12} の治療比は、何れもフィゾスチグミンより顕著に高い(第3表)。これは、これらの化合物すべてがフィゾスチグミンより安全性の余裕が大きなことを示す。さらに、これら RA 化合物は、脳内酵素を50%阻害する用量で、排便、流涙、線維束性収縮、振戦のような望ましくない副作用がないのに対し、フィゾスチグミンを対用量(ED_{50})投与すると後3者の副作用が明確に現われる。

第3表のデータは、アトロピンが化合物 RA_1 、 RA_2 、 RA_7 、 RA_{10} 、 RA_{11} および RA_{12} の致命率に対してかなり大きな保護作用をもたらし得ることを示している。このことは、アトロピン存在下における過剰薬剤投与が起す死の原因であると共にアトロピンの影響を受けない呼吸筋麻痺が特異的解毒薬によって充分回復し得ないため、薬剤過量治療において特に重要である。

- 40 -

これは経口的生物学的利用能がフィゾスチグミンより大きく勝ることを示す。これらの化合物の経口的生物学的利用能が高いことは、臨床的使用上大きな利点である。

RA_{10} 、 RA_8 、 RA_{11} および RA_{12} は、家兎において、薬剤および投与量に応じて3-5時間続く顕著なモルヒネ性呼吸低下拮抗作用を示す。モルヒネの鎮痛作用は RA 化合物により低下しない。薬剤の投与量では筋線維束性収縮は明確でない。フィゾスチグミン(0.1-0.2 mg/kg)は、モルヒネ性呼吸低下作用に僅か30-60分間しか拮抗せず、高用量では線維束性収縮が顕著である。

これらの発見により、 RA 化合物をモルホリンと一緒に投与すると、顕著な程度の呼吸低下を伴うことなく適当な痛覚脱失をもたらすことができる。

RA 系列の最も好ましい化合物は、 RA_1 、 RA_2 、 RA_3 、 RA_{10} 、 RA_{11} 、 RA_{12} 、 RA_7 および RA_8 であり、これらはすべてフィゾスチグミンやミオ

チンにより引き起こされる場合よりも、経口投与後著しく長い持続性のある、脳アセチルコリンエステラーゼ阻害をもたらす。またこれらの化合物は、フィゾスチグミンより大きな安全限界(治療比)を有する。RA₁、RA₂、RA₃およびRA₄もまた、フィゾスチグミンより良好な経口投与後の生物学的利用能を示す。さらに、RA₃により引き起こされる急性毒性(致死)も、アトロピン解毒剤により10倍より大きく減少し、またRA₁の場合8倍より大きく減少し得るが、これと比較してフィゾスチグミンおよびミオチンは3倍しか減少し得ない。

したがってこの発明の化合物は、老人性痴呆症、アルツハイマー病、ハンチングトン舞蹈病、晩期ジスキネジア、運動過剰症、躁病、急性錯乱疾患、ダウン症候群およびフリートライヒ運動失調の処置に有用である。

これらの適応症の場合、正確な用量は勿論、用いられる化合物、投与方法および所望の処置により変化する。化合物は任意の常用経路により、非

経口または好ましくは経口投与され得る。

指示1日総用量は化合物約0.5～約25mgの範囲であり、例えば化合物約0.1～約12mgを含有する単位用量形態を1日2～4回の分割用量で投与するか、または徐放形で投与すると好都合である。

化合物は、これらの用途で用いられる公知標準薬と同様の方法で投与され得る。特定の化合物に対する適当な1日用量は活性の相対強度のような多くの要因により異なる。

この発明による化合物は遊離塩基形または医薬的に許容される酸付加塩として投与され得る。このような塩は常法により製造され、遊離形と同じ活性オーダーを示す。

当業界の熟練者には自明の理であるが、この発明は詳細にわたる前述の具体例および実施例に限定されるわけではなく、またこの発明は他の特定形態でもその本質的特性から出発せずに具体化され得るものであり、したがってこの明細書中の具体例および実施例はあらゆる点で例証的かつ非限

- 43 -

- 44 -

定的なものとみなされ、前述の記載でなく特許請求の範囲に対して言及されており、したがって特許請求の範囲の意味および均等性に付随するあらゆる変化はそこに包含されるべきものである。

特許出願人 イッサム・リサーチ・デベロップメント・カンパニー・オブ・ザ・ヘブライ・ユニバーシティ・オブ・イエールサレム

代理人 弁理士 青山 傑 他1名

第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁴

A 61 K 31/27

C 07 D 295/12

識別記号

A A M
A A N
A E D

庁内整理番号

7330-4C

- ⑫発 明 者 ミハエル・チョレブ イスラエル国イエルサレム、フアインシュタイン・ストリート135/4番
- ⑬発 明 者 シーブ・タシユマ イスラエル国イエルサレム、シヤハル・ストリート2番

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)